



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 p, 10/01

Int. Cl.:

C 07 d

Gesuchsnummer:

14085/64

Anmeldungsdatum:

4. Mai 1960, 18 Uhr

Prioritäten:

USA, 26. Oktober 1959 und
4. März 1960
(848 559, 12681)

Patent erteilt:

30. April 1965

Patentschrift veröffentlicht: 31. August 1965

S

HAUPTPATENT

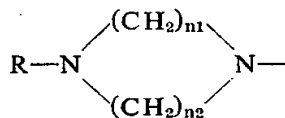
CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Verfahren zur Herstellung neuer Diazaverbindungen

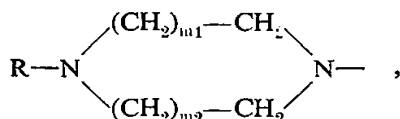
Robert Paul Mull, Florham Park (N. J., USA), ist als Erfinder genannt worden

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen, welche eine nicht weiter substituierte Guanidinogruppe aufweisen, in denen der Aza-alkyleniminorest 3–8 Kohlenstoffatome als Ringglieder enthält und weiter substituiert sein kann, R für unsubstituierte oder substituierte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste oder heterocyclische Reste oder Acylreste steht und der Alkylrest die Guanidino- von der Iminogruppe durch 2–7 Kohlenstoffatome trennt.

Die N-R-Aza-alkyleniminogruppe bildet einen 5–10gliedrigen, vornehmlich aber mit 4–6 Ringkohlenstoffatomen einen 6–8gliedrigen Ring, in denen die Kohlenstoffglieder vorzugsweise unsubstituiert sind; sie können aber auch beispielsweise durch Kohlenwasserstoffreste, speziell Niederalkyl-, wie Methyl- oder Äthylgruppen, substituiert sein. Der N-R-Aza-alkyleniminogruppe kommt vornehmlich die Formel



zu, in der n_1 und n_2 eine der Zahlen 2, 3 oder 4 bedeutet, wobei als Summe, das heißt $n_1 + n_2$, die Zahlen 4, 5 oder 6 gebildet werden und R die oben angegebene Bedeutung hat. Eine bevorzugte Gruppe solcher Radikale hat die Formel



worin m_1 und m_2 für die Zahlen 1 oder 2, vorzugsweise beide für 1 stehen, und R wieder die angegebene Bedeutung zukommt.

Für die Aza-alkyleniminogruppe können besonders angeführt werden:

4-R-Piperazino, 4-R-4-Aza-hexylenimino,
4-R-4-Aza-heptylenimino,
5-R-5-Aza-heptylenimino oder
4-R-2-Methyl-piperazino,
4-R-2,6-Dimethyl-piperazino,
4-R-2,2,6,6-Tetramethyl-piperazino oder
4-R-2,2,7,7-Tetramethyl-4-aza-hexylen-imino,

worin R die eingangs angeführte Bedeutung hat.

Steht R für einen gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen, alicyclischen oder alicyclisch-aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, so ist darunter vornehmlich ein solcher mit höchstens 10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, beispielsweise Alkylgruppen, speziell solche mit 1–7 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, i-Hexyl oder n-Heptyl, aber auch n-Oktyl, 2,2,3,3-Tetramethyl-butyl, 5,5-Dimethylhexyl, n-Nonyl oder n-Decyl, oder Niederalkenylreste, wie Äthenyl, Propenyl-(2), 2-Methyl-propenyl-(2), Butenyl-(2), oder Niederalkinylreste, wie Äthinyl, Propinyl-(1), oder Cycloalkylreste mit 3–7, speziell 5–6, Ringkohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, oder Cycloalkenylreste mit 5–7 Ringkohlenstoffatomen, wie Cyclopentenyl-(2) oder Cyclohexenyl-(3). Alicyclisch-aliphatische Reste R sind speziell Cycloalkyl-niederalkylreste, die 3–7, vornehmlich 5–6 Ringkohlenstoffatome und 1–4 Kettenkohlenstoffatome enthalten, z. B. Cyclopentylmethyl, 1-Cyclopentyl-äthyl, 3-Cyclopentyl-propyl, Cyclohexylmethyl oder 2-Cyclohexyl-äthyl, oder analoge Cycloalkenyl-niederalkylgruppen, wie Cyclopentenyl-(2)-methyl, Cyclohexenyl-(3)-methyl oder 2-Cyclohexenyl-(3)-äthyl. Hierbei können die genannten alicyclischen Reste, z. B. die Cycloalkyl- und

Cycloalkenylgruppen, durch andere aliphatische Kohlenwasserstoffreste, gewöhnlich Niederalkylgruppen, wie Methyl oder Äthyl, substituiert sein.

Die aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, speziell die oben genannten Alkylgruppen mit 1–7 C-Atomen, können auch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene andere Substituenten enthalten. Solche sind beispielsweise sauerstoffhaltige Gruppen, wie freies oder veräthertes Hydroxyl, z. B. Niederalkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy oder i-Butoxy, oder Polyalkylenoxy, wie Polyäthylenoxy oder Polypropylenoxy, wobei die Polyalkylenoxyreste 2–20 Niederalkylenoxygruppen enthalten und die endständige Hydroxylgruppe auch veräthert sein kann, z. B. Niederalkoxy, wie Methoxy oder Äthoxy, bedeutet. Weiter kann eine verätherte Hydroxylgruppe auch Aryloxy, wie Phenoxy, oder Aralkoxy, wie Benzyloxy, Diphenyl-methoxy oder (p-Chlorphenyl)-phenyl-methoxy, bedeuten. Eine Hydroxylgruppe kann aber auch verestert sein und z. B. Niederalkoxy-carbonyloxy, wie Methoxy- oder Äthoxy-carbonyloxy, Carbamyloxy, N-Niederalkyl-carbamyloxy, wie N-Methyl-carbamyloxy, N,N-Diniederalkyl-carbamyloxy, wie N,N-Dimethyl-carbamyloxy, N-Aryl-carbamyloxy, wie N-Phenyl-carbamyloxy, oder Niederalkanoyloxy, wie Acetoxy oder Propionyloxy, bedeuten; aber auch Acylgruppen, wie Niederalkanoyl, z. B. Acetyl, können für die Hydroxylgruppe stehen.

Andere Substituenten der aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, speziell der Alkylgruppen mit 1 bis 7 C-Atomen, sind stickstoffhaltige Gruppen, wie freie, mono- oder disubstituierte Aminogruppen, z. B. Niederalkylamino, wie Methyl- oder Äthylamino, Arylamino, wie Phenylamino, araliphatisches Amino, speziell Aralkylamino, wie Phenyl-niederalkylamino, z. B. Benzyl-amino oder β -Phenyläthylamino, oder vorzugsweise disubstituiertes Amino, z. B. Di-niederalkylamino, worin Niederalkyl 1–4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Dimethylamino, Methyl-äthylamino, Diäthylamino, Di-n-propylamino, Di-i-propylamino, oder N-Niederalkyl-cycloalkylamino, wie N-Methyl-cyclopentylamino oder N-Äthyl-cyclohexylamino, oder N-Niederalkyl-arylamino, speziell N-Niederalkyl-aralkylamino, wie N-Methyl-benzylamino oder N-Methyl- β -phenyläthylamino, oder Alkylenimino, Oxa-, Thia- oder Aza-alkylenimino, die 4 bis 6 Ringkohlenstoffatome enthalten, wie Pyrrolidino, 2-Methyl-pyrrolidino, Piperidino, 2-, 3- oder 4-Methyl-piperidino, 3-Hydroxy-piperidino, 3-Acetoxy-piperidino, 3-Hydroxymethyl-piperidino, Hexamethylenimino, Morpholino, Piperazino, 4-Methyl-piperazino, 4-Hydroxyäthyl-piperazino, 4-Acetoxy-äthyl-piperazino oder 4-(β -Polyäthylendioxy-äthyl)-piperazino.

Weiter seien noch Mercapto oder veräthertes Mercapto, wie Niederalkyl-, z. B. Methyl- oder Äthylmercapto genannt, oder Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, wobei auch mehrere Halogenatome ein

oder mehrere Kohlenstoffatome des Kohlenwasserstoffrestes substituieren können.

Wird das Radikal R durch ein Arylradikal repräsentiert, so ist darunter vornehmlich ein mono- oder bicyclisches Arylradikal, wie Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl, zu verstehen. Solche Reste können unsubstituiert sein oder einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten enthalten. Solche Substituenten sind beispielsweise Niederalkyl, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl oder tert. Butyl, die Hydroxylgruppe, veräthertes Hydroxy, wie Niederalkoxy, z. B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy oder n-Butoxy, Niederalkylendioxy, wie Methylendioxy, verestertes Hydroxy, wie Niederalkoxy-carbonyloxy, z. B. Methoxy- oder Äthoxy-carbonyloxy, Niederalkanoyloxy, wie Acetoxy oder Propionyloxy, Mercapto, veräthertes Mercapto, speziell Niederalkylmercapto, z. B. Methyl- oder Äthylmercapto, Carboxy, verestertes Carboxy, wie Carboniederalkoxy, z. B. Carbomethoxy oder Carboäthoxy, Nitro, freies Amino, mono-substituiertes Amino, z. B. Niederalkylamino, wie Methyl- oder Äthylamino, speziell aber disubstituiertes Amino, z. B. Di-niederalkyl-amino, wie Dimethylamino oder Diäthylamino, Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, oder Halogen-niederalkyl, wie Trifluormethyl.

Heterocyclische Reste R sind vornehmlich mono- oder bicyclische Reste, welche ein oder mehrere Sauerstoff-, Stickstoff- und/oder Schwefelatome als Ringglieder enthalten und vorzugsweise der penta- oder hexacyclischen Reihe angehören. Als solche Reste können beispielsweise genannt werden: Pyridyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Chinolyl, wie 2- oder 4-Chinolyl, Pyridazyl, z. B. 3-Pyridazyl, Pyrimidyl, wie 2- oder 4-Pyrimidyl, Pyrazyl, z. B. 2-Pyrazyl, Pyrlyl, wie 2-Pyrlyl, Thienyl, z. B. 2-Thienyl, oder Furyl, wie 2-Furyl. Die heterocyclischen Reste können unsubstituiert oder durch die gleichen, für die Arylreste angegebenen Gruppen substituiert sein.

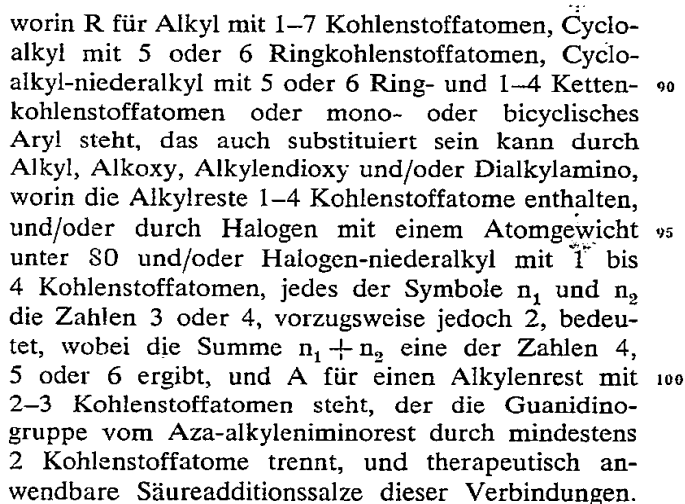
Araliphatische oder heterocyclisch-aliphatische Reste R enthalten als aliphatischen Teil speziell einen Alkylenrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen und als Aryl- bzw. heterocyclische Gruppen solche der oben angegebenen Art. Als Beispiele seien angeführt:

Benzyl, Diphenylmethyl, 1-Phenyläthyl, 2-Phenyl-äthyl, 3-Phenyl-propyl, Naphthyl-(1)-methyl, Naphthyl-(2)-methyl, 2-Phenyl-äthenyl, 3-Phenyl-propenyl-(2) oder 1-Naphthyl-(2)-äthenyl oder Pyridyl-(2)-methyl, Pyridyl-(3)-methyl, Pyridyl-(4)-methyl, 2-Pyridyl-(4)-äthyl, Pyridazyl-(4)-methyl, Pyrimidyl-(2)-methyl, Pyrimidyl-(4)-methyl, Pyrazyl-(2)-methyl, Thiophenyl-(2)-methyl oder Furfuryl,

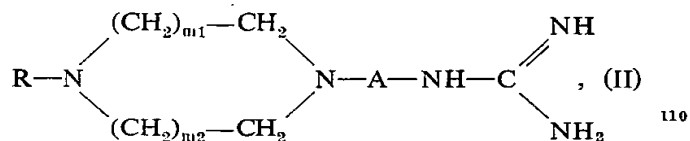
wobei die aromatischen bzw. heterocyclischen Reste wie oben angegeben substituiert sein können.

Als Acylreste R kommen vor allem solche von niederen aliphatischen Carbonsäuren, z. B. von Niederalkoxykohlsäuren, wie Methoxy- oder Äthoxy-Kohlensäure, Carbaminsäure, N-Niederalkyl-

Eine bevorzugte Gruppe der (N-R-Aza-alkylen-imino-alkyl)-guanidine bilden solche der Formel I



Darunter sind besonders Verbindungen der Formel II



hervorzuheben, worin R einen Alkylrest mit 1–7, speziell 1 bis 4, Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, oder n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder n-Heptyl, bedeutet, oder für Phenyl steht, das auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste 1–4 Kohlen-

In den neuen (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-
40 guanidinen wird die Aza-alkyleniminogruppe von der Guanidinogruppe durch 2-7 Kohlenstoffatome des Alkylrestes getrennt. Vorzugsweise enthält dieser Alkylrest 2-3 Kohlenstoffatome, der die oben genannten Gruppen durch mindestens 2 Kohlenstoff-
45 atome trennt. Solche Reste sind beispielsweise 1,2-Äthylen, 1,2-Propylen, 2,3-Propylen, 1,3-Propylen, aber auch 2,3-Butylen, 1,3-Butylen, 1,4-Butylen, 1,4-Pentylen oder 1,5-Pentylen.

Als Salze der neuen Verbindungen kommen vornehmlich therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze, z. B. solche von anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefel- oder Phosphorsäuren, oder von organischen Säuren, z. B. Essig-, Propion-, Glykol-, Milch-, Brenztrauben-, Oxal-, Malon-, Bernstein-, Malein-, Fumar-, Apfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Citracon-, Hydroxymalein- oder Dihydroxymaleinsäure, oder Benzoe-, Phenylessig-, 4-Amino-benzoe-, 4-Hydroxy-benzoe-, Anthranil-, Zimt-, Mandel-, Salicyl-, 4-Aminosalicyl-, 2-Phenoxy-benzoe- oder 2-Acetoxy-benzoe-

stoffatome enthalten, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl oder Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy oder Methylendioxy oder Dimethylamino oder Diäthylamino, und/oder durch Fluor, Chlor oder Brom und/oder durch Halogenniederalkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, wie Trifluormethyl, m_1 und m_2 für die Zahlen 2 oder vorzugsweise 1 stehen, und A 1,2-Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen bedeutet, und deren therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze. Als Arylradikale R können beispielsweise genannt werden:

4-Methyl-phenyl, 4-Methoxy-phenyl,
2,5- oder 3,4-Dimethoxy-phenyl,
3,4,5-Trimethoxy-phenyl, 4-Äthoxy-phenyl,
3,4-Methylendioxy-phenyl,
3- oder 4-Dimethylamino-phenyl,
4-Chlor- oder Brom-phenyl, 3,4-Dichlor-phenyl,
3-Fluor-phenyl oder 3-Trifluormethyl-phenyl.

Speziell seien die Verbindungen der Formel II genannt, worin R Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, und die übrigen Symbole die angegebene Bedeutung haben, ganz besonders das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin und deren therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze.

Beispiele für die letztgenannten, besonders wirksamen Verbindungen der Formel II sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	R	m_1	m_2	A
30	CH ₃ -	1	1	-C ₃ H ₆ -
	CH ₃ -	1	1	-CH-CH ₂ - CH ₃
	C ₂ H ₅ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
35	i-C ₃ H ₇ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
	CH ₃ -	1	2	-C ₃ H ₄ -
	C ₂ H ₅ -	1	2	-C ₂ H ₄ -
	CH ₃ -	2	2	-C ₂ H ₄ -
40	C ₂ H ₅ -	2	2	-C ₂ H ₄ -
	C ₆ H ₅ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
	C ₆ H ₅ -	1	1	-C ₃ H ₆ -
	C ₆ H ₅ -	1	1	-CH-CH ₂ - CH ₃

Weitere Endstoffe des erfindungsgemäßen Verfahrens sind z. B. solche der Formel II mit:

	R	m_1	m_2	A
	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
50	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
	3,4-CH ₂ O ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
55	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
	4-Br-C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -

R	m_1	m_2	A
3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₃ H ₆ -
C ₆ H ₅ -	1	2	-C ₂ H ₄ - 60
C ₆ H ₅ -	1	2	-C ₃ H ₆ -
C ₆ H ₅ -	2	2	-C ₂ H ₄ -
CH ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
C ₂ H ₅ -	1	1	-C ₃ H ₆ - 65
i-C ₃ H ₇ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
CH ₃ -	1	2	-C ₂ H ₄ -
CH ₃ -	2	2	-C ₂ H ₄ -
n-C ₃ H ₇ -	1	1	-C ₂ H ₄ - 70
n-C ₄ H ₉ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
i-C ₄ H ₉ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
sek. C ₄ H ₉ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
tert. C ₄ H ₉ -	1	1	-C ₂ H ₄ - 75
n-C ₅ H ₁₁ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
n-C ₆ H ₁₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
n-C ₇ H ₁₅ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
CH ₃ O-C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ - 80
CH ₃ O-(C ₂ H ₄ O) ₉ -C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
(C ₆ H ₅) ₂ -CHO-C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
(CH ₃) ₂ N-C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
CH ₃ -N-N-C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ - 85
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
(C ₆ H ₅) ₂ CH-	1	1	-C ₂ H ₄ -
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ -CO-	1	1	-C ₂ H ₄ - 90
Naphthyl-(1)-CH ₂ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
CH ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	2	-C ₂ H ₄ -
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	2	2	-C ₂ H ₄ - 95
C ₆ H ₅ -	2	2	-C ₃ H ₆ -
3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	2	-C ₂ H ₄ -

Die neuen Guanidine und ihre Salze können als Heilmittel in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche diese Verbindungen zusammen mit pharmazeutischen, organischen oder anorganischen, festen oder flüssigen Trägerstoffen, die für enterale, z. B. orale, oder parenterale Gabe geeignet sind, enthalten.

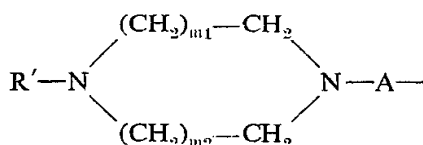
Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man in einem entsprechenden N-(N'-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-N-cyanharnstoff oder -thioharnstoff, worin R die eingangs erwähnte Bedeutung hat, die N-Cyanharnstoff- bzw. -thioharnstoffgruppe durch Erhitzen in saurem wäßrigem Medium in die Guanidinogruppe überführt. Wenn erwünscht, kön-

nen erhaltene Salze in die freien Verbindungen oder erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze umgewandelt werden.

Die erfindungsgemäße Umwandlung der N-Cyanharnstoff- bzw. -thioharnstoffgruppe in die Guanidino-
gruppe wird beispielsweise mit verdünnten wäßrigen Mineralsäuren, wie wäßriger Schwefelsäure, durchgeführt, wobei gleichzeitig auch entsprechende Biuretverbindungen als Nebenprodukt entstehen können.

Die genannten Ausgangsstoffe werden beispielsweise dadurch erhalten, daß man (N-R-Aza-alkylenimino)-alkyl-cyanamide mit einem Ammonium- oder Metallcyanat oder -thiocyanat, vorzugsweise einem Alkalimetall-, wie Natrium- oder Kaliumcyanat oder -thiocyanat, in neutralem Medium, z. B. in Gegenwart von Wasser, umsetzt.

Besonders wertvolle Ausgangsprodukte sind solche, in welchen die Gruppe der Formel

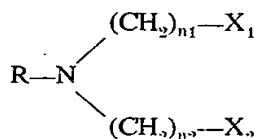


an die Cyanharnstoff- oder Cyanthioharnstoffgruppe gebunden ist, worin alle Symbole die oben angegebene Bedeutung haben.

Alle bisher erwähnten Ausgangsstoffe, die die N-R-Aza-alkyleniminogruppe enthalten, sind neu.

Die zu ihrer Herstellung herangezogenen (N-R-Azaalkylenimino)-alkylamine erhält man beispielsweise durch Reaktion eines N-R-Aza-alkylenimins mit einem reaktionsfähig veresterten Cyan-niederalkanol, z. B. einem Cyan-niederalkylhalogenid, worin Halogen z. B. für Chlor oder Brom steht, oder mit einem Niederalkenyl-cyanid, worin die Doppelbindung durch die Cyangruppe aktiviert ist. In den erhaltenen (N-R-Azaalkylenimino-niederalkyl)-cyaniden kann sodann die Cyangruppe durch Reduktion in die Methylenaminogruppe übergeführt werden, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, wie Behandlung mit Wasserstoff, in Gegenwart eines ein Metall der 8. Gruppe des periodischen Systems enthaltenden Katalysators, z. B. Palladiummohr oder Raney-Nickel, oder vorzugsweise durch Behandlung mit einem Leichtmetallhydrid, wie Lithium-, Natrium- oder Magnesium-aluminiumhydrid, oder mit Aluminiumhydrid oder Aluminiumborhydrid, falls notwendig, in Gegenwart eines Aktivators, wie Aluminiumchlorid.

Weiters kann man die N-R-Aza-alkylenimino-alkylamine auch dadurch erhalten, daß man beispielsweise Verbindungen der Formel



worin R, n_1 und n_2 die vorerwähnte Bedeutung haben und jedes der Symbole X_1 und X_2 für eine reaktions-

fähig veresterte Hydroxylgruppe steht, oder ein Salz davon, mit einem Niederalkylenamin umgesetzt und, falls erwünscht, die erhaltene freie Verbindung in ein Salz überführt. Die genannten reaktionsfähig veresterten Hydroxylgruppen sind z. B. Halogenatome, wie Chlor oder Brom, oder Arylsulfonyloxygruppen, wie p-Toluolsulfonyloxy. Die Reaktion kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, beispielsweise in Gegenwart eines inerten Verdünnungsmittels und, falls erwünscht, eines säurebindenden Mittels.

Die neuen Guanidinverbindungen können entweder als freie Verbindungen oder in Form ihrer Salze erhalten werden. Ein Salz kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Behandlung mit einem stark alkalischen Mittel, wie wäßrigem Alkalimetallhydroxyd, z. B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxyd, oder mit starken Anion-Austauscherharzen, wie quaternären Ammonium-Austauscherharzen, in die freie Verbindung übergeführt werden. Von den freien Basen können mit geeigneten, beispielsweise den eingangs erwähnten, anorganischen oder organischen Säuren therapeutisch anwendbare Additionssalze hergestellt werden. Die Umsetzung mit Säuren erfolgt vorzugsweise in geeigneten Verdünnungsmitteln, z. B. Niederalkanolen, wie Methanol, Äthanol, n-Propanol oder i-Propanol, Äthern, wie Diäthyläther oder Dioxan, Estern, wie Essigsäureäthylester, oder Mischungen dieser. Hierbei können basische, neutrale, saure oder gemischte Salze erhalten werden.

Für das genannte Verfahren lassen sich auch solche Derivate der Ausgangsstoffe verwenden, die sich unter den Reaktionsbedingungen zu den genannten Ausgangsstoffen umwandeln. Vornehmlich werden solche Ausgangsmaterialien verwendet, die die eingangs erwähnten bevorzugten Verbindungen ergeben.

Die Temperaturen sind in den folgenden Beispielen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Eine Mischung von 1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-1-cyan-harnstoff und 6n wäßriger Schwefelsäure erhitzt man 3 Stunden auf 50–80°; nach dem Abkühlen kristallisiert das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat aus und kann durch Kristallisation aus wäßrigem Äthanol gereinigt werden; F. 193 bis 198° (Zers.).

Den eingesetzten Cyanharnstoff erhält man z. B. wie folgt:

Zu einer Lösung von 133 g 1-Methyl-piperazin in 100 cm³ Äthanol läßt man unter Rühren 50,4 g Chloracetonitril zutropfen, hält die Mischung 2 Stunden bei stetem Rühren im Sieden und läßt über Nacht stehen. Hierauf engt man unter vermindertem Druck ein, fügt zum Rückstand unter Kühlung 270 cm³ 30%ige wäßrige Natronlauge und extrahiert mit Diäthyläther. Der Extrakt wird über festem Natriumhydroxyd getrocknet, das Lösungsmittel abge-

dampft und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Man erhält das (4-Methyl-piperazino)-acetonitril vom Kp.₁₂ 120–125° und F. 53–56°.

Zu einer Suspension von 19 g Lithium-Aluminiumhydrid in 1000 cm³ wasserfreiem Äther fügt man unter Rühren und Außenkühlung eine Mischung von 50 g (4-Methyl-piperazino)-acetonitril und 400 cm³ wasserfreiem Äther zu, hält das Reaktionsgemisch 6 Stunden am Rückfluß im Sieden und läßt über Nacht stehen. Hierauf fügt man nacheinander 17 cm³ Wasser, 20 cm³ 20%ige wäßrige Natronlauge und 53 cm³ Wasser zu, filtriert, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand im Vakuum. Man erhält das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylamin vom Kp.₁₆ 90 bis 92°.

Läßt man 15 g Bromcyan auf 20 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylamin in Äther einwirken, so erhält man das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylcyanamid-hydrobromid. Durch Umsetzung mit der äquivalenten Menge wäßriger Natronlauge gelangt man zur freien Base.

16,8 g des erhaltenen 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylcyanamids und 16,2 g Kaliumcyanat löst man in Wasser und läßt das Reaktionsgemisch 24 Stunden stehen. Das überschüssige Cyanat zerstört man durch Zusatz von Salpetersäure, worauf man mit Silbernitrat das Silbersalz des erhaltenen 1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-1-cyan-harnstoffes] ausfällt. Dieses suspendiert man in warmem Wasser, fügt Salzsäure zu und filtriert vom ausgefallenen Silberchlorid ab.

In analoger Weise kann man andere 2-(4-R-Piperazino)-äthyl-guanidine und deren Salze, vornehmlich therapeutisch anwendbare Mineralsäure-additionssalze, wie Sulfate, herstellen, z. B.:

2-(4-n-Propyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-i-Propyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-n-Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-i-Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-sek. Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-tert. Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-n-Pentyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-n-Hexyl-piperazino)-äthyl-guanidin oder
2-(4-n-Heptyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
aber auch
2-(4-β-Methoxyäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-{4-[2-(ω-Methoxy-nona-äthylenoxy)-äthyl]-piperazino}-äthyl-guanidin,
2-(4-β-Diphenylmethoxyäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-β-Dimethylaminoäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-{4-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-piperazino}-äthyl-guanidin,
2-(4-p-Tolyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazino]-äthyl-guanidin,
2-(4-Diphenylmethyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-[4-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-piperazino]-äthyl-guanidin,

2-(4-α-Naphthylmethyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-äthyl-guanidin, dessen Sulfat bei 272° (Zersetzung) schmilzt;
4-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-butyl-guanidin, dessen Sulfat bei 280–283° unter Zersetzung schmilzt;
2-(4-β-Phenyläthyl-piperazino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 266–271° (aus wäßrigem Äthanol);
2-(4-β-Diäthylamino-äthyl-piperazino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 208–212° (aus Äthanol-Diäthyläther);
2-(4-p-Chlorphenyl-piperazino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 250–265° (Zersetzung) (aus wäßrigem Äthanol);
2-(4-Methyl-2,6-cis-dimethyl-piperazino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 225–231° (Zersetzung) (aus Äthanol-Diäthyläther);
2-(4-Methyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 137–140° (aus wäßrigem Äthanol);
2-(4-Benzyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 205–207° (aus Äthanol-Diäthyläther);
2-(5-Methyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 198–215° (aus Methanol-Diäthyläther);
2-(5-Benzyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 188–191° (aus Äthanol);
2-(4-Äthyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat, F. 201–203°;
2-(4-Benzyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat, F. 185–190°;
3-(4-Methyl-piperazino)-propyl-guanidin, welches nach Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol bei 99–100° schmilzt;
2-(4-Phenyl-piperazino)-äthyl-guanidin, dessen Sulfat bei 256–258° unter Zersetzung schmilzt.

Beispiel 2

Zu einer Mischung von 2,34 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat und 10 cm³ Methanol fügt man 3 cm³ wäßrige 8n Salzsäure zu und erhitzt die Mischung, bis sich alles gelöst hat. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und bei 50–55° und 20 mm Druck getrocknet; er stellt das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-dihydrochlorid-sulfat-hydrat dar, F. 198,8 bis 200°.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen, welche eine nicht weiter substituierte Guanidinogruppe aufweisen, worin der Aza-alkyleniminorest 3–8 Kohlenstoffatome als Ringglieder enthält, und weiter substituiert sein kann, R für unsubstituierte oder substituierte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste oder heterocyclische Reste oder Acylreste steht und der Alkylrest die Guanidino- von der Iminogruppe durch 2 bis 7 Kohlenstoffatome trennt, dadurch gekennzeichnet,

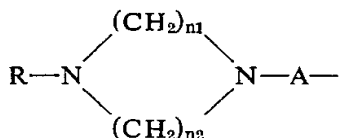
daß man in einem entsprechenden N-(N'-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-N-cyanharnstoff oder -thioharnstoff die N-Cyanharnstoff- bzw. -thioharnstoffgruppe durch Erhitzen in saurem wäßrigem Medium in die Guanidinogruppe überführt.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene Salze in die freien Verbindungen umwandelt.

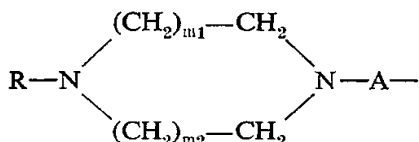
2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze umwandelt.

3. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsstoffe verwendet, in welchen der (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-Rest die Formel



aufweist, worin R für Alkyl mit 1-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl mit 5 oder 6 Ring- und 1-4 Kettenkohlenstoffatomen oder mono- oder bicyclisches Aryl steht, das auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste 1-4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod und/oder Halogen-niederalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, jedes der Symbole n_1 und n_2 die Zahlen 2, 3 oder 4 bedeutet, wobei die Summe $n_1 + n_2$ eine der Zahlen 4, 5 oder 6 ergibt, und A für einen Alkylrest mit 2-3 Kohlenstoffatomen steht, der die Cyanharnstoff- bzw. Cyanthioharnstoffgruppe vom Aza-alkyleniminorest durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt.

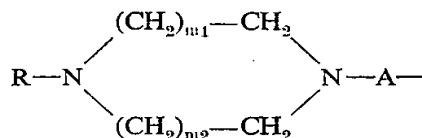
4. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man solche Ausgangsstoffe verwendet, in welchen der (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-Rest die Formel



aufweist, worin R für einen Alkylrest mit 1-7 Kohlenstoffatomen steht oder einen Phenylrest bedeutet, wobei letzterer auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy und/oder Dialkylamino,

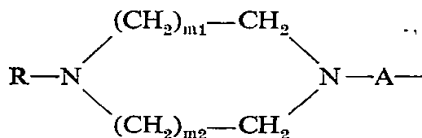
worin die Alkylreste 1-4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Fluor, Chlor oder Brom und/oder durch Halogen-niederalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, m_1 und m_2 die Zahlen 1 oder 2 bedeuten und A 1,2-Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen darstellt.

5. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man solche Ausgangsstoffe verwendet, in welchen der (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-Rest die Formel



aufweist, worin R für Alkyl mit 1-7 Kohlenstoffatomen oder für Phenyl steht, m_1 und m_2 die Zahlen 1 oder 2 bedeuten, A für einen Alkylrest mit 2-3 Kohlenstoffatomen steht, der die Cyanharnstoff- bzw. Cyanthioharnstoffgruppe vom Aza-alkyleniminorest durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt.

6. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man solche Ausgangsstoffe verwendet, in welchen der (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-Rest die Formel



aufweist, worin R Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, m_1 und m_2 für die Zahlen 1 oder 2 stehen und A 1,2-Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen bedeutet.

7. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man solche Ausgangsstoffe verwendet, in welchen der (4-R-Piperazino-alkyl)-Rest die Formel



aufweist, worin A und R die im Unteranspruch 6 gegebene Bedeutung haben.

8. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoffe 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-cyanharnstoff oder -cyanthioharnstoff verwendet.

CIBA Aktiengesellschaft

THIS PAGE BLANK (USPTO)